

维生素 A 的作用与癌症治疗

吴 乔

(厦门大学生物系 361005)

1 维生素 A 与癌症

维生素 A 具有生物活性的分子形式是视黄醛、视黄醇和视黄酸(即维生素 A 酸)。视黄酸主要由环乙烯、侧链和极性基团组成,由于双键构型的不同,可分为反式视黄酸和顺式视黄酸。视黄酸及其衍生物统称为维生素 A 或视黄素。

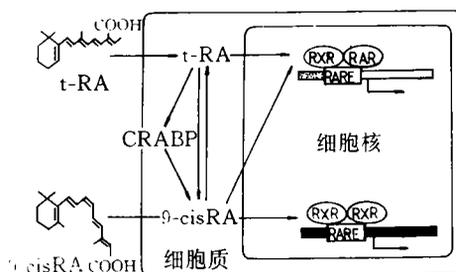
维生素 A 在许多生命活动过程中,如视觉产生、生长、发育、分化、代谢,以及形态形成等都起着重要的作用。人体中的维生素 A 主要来源于食物,特别是胡萝卜。早在 1926 年, Fujimalei 等人就观察到食物中缺乏维生素 A 可导致大鼠胃癌。流行病学调查表明,人体从食物中吸收维生素 A 的多少与癌症的发生率呈负相关。研究表明,维生素 A 及其衍生物不仅用来治疗多种皮肤疾病,而且对于许多癌症,如皮肤癌、头部和颈部癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌以及膀胱癌等都具有显著的疗效,因此,人们已经认识到维生素 A 用于临床治疗的巨大潜力。

80 年代,上海瑞金医院等单位在世界上首次应用全反式视黄酸治疗人急性早幼粒细胞白血病(APL),在 70 例病例中,完全缓解率达 84.2%。此后,法国、美国等国家也相继开展了研究。现已证实,在体内和体外,维生素 A 对正常的、早期恶性的和恶性的表皮细胞的生长分化具有重要作用。动物实验表明,维生素 A 能抑制肿瘤的发生,缺乏维生素 A 的小鼠易被诱发肿瘤。临床治疗表明,维生素 A 能够抑制化学诱导的支气管多鳞细胞癌和乳腺肿瘤;对严重的吸烟者,维生素 A 能使已转化恶性的支气管转为正常,能够逆转肺癌早期恶性病灶,并预防第二期肿瘤的发生。当维生素 A 与其它药物,如抗雌性激素、白介素、干扰素等联合使用时,对肿瘤则产生更大的效果。

2 维生素 A 受体及其作用

维生素 A 的作用主要由其受体:视黄酸受体(RAR)和视黄素 X 受体(RXR)介导,受体由 3 种不同的基因: α 、 β 和 γ 编码,形成了 RAR α 、RAR β 、RAR γ 和 RXR α 、RXR β 、RXR γ 等多种类型的受体。受体的结构由 5 个亚区组成,其中高度保守的 DNA 结合区(DBD)和低度保守的配体结合区(LBD)发挥重要的作用。在 DBD 结构中,含有 2 个半胱氨酸丰富的锌指,它与受体识别特异的 DNA 序列、受体形成二聚体有关。在 LBD 结构中,含有大量的疏水氨基酸,它与配体的连接、转录的抑制与激活有关。可见,受体上不同的亚区行使不同的功能,由此构成受体的复杂性和功能的多样性。

RAR 和 RXR 属于类固醇和甲状腺激素受体超家族成员,它们作为配体激活的转录因子,结合到靶基因的特定应答序列(DNA)上,调节基因的转录表达。这个特定的 DNA 序列称为激素应答元件,视黄酸应答元件(RARE)是其中的一个典型代表,受体与 RARE 的结合则是维生素 A 信号传导的关键。研究表明,RAR 本身不能形成同源二聚体而结合到 RARE 上,它必须要有辅助性蛋白的帮助,才能进行有效的 DNA 结合。1992 年发现 RXR 就是这种辅助性蛋白,RXR 通过与 RAR 形成异源二聚体(RAR/RXR),增加 RAR 与 RARE 的亲和力,由此加强 RAR 的转录活性



维生素 A 信号传导途径

和对配体的敏感性。此外,RXR 在其配体如 9-cisRA 的存在下,还可以形成同源二聚体(RXR/RXR)而结合到 DNA 序列上,由此介导维生素 A 不同的应答途径(如图)。

维生素 A 受体活性的改变与某些疾病有关。在人急性早幼粒白血病细胞中,染色体的移位将导致非正常的 RAR α 转录;在肺癌和乳腺癌中,靠近 RAR β 基因区域的染色体 3P 短臂经常发生缺失;在肺癌细胞、乳腺癌细胞和头部多鳞癌细胞中,RAR β 受体异常地低水平表达,甚至不表达。这些证据不仅表明,视黄酸受体活性的改变可能导致细胞的异常分化,使维生素 A 的作用丧失,而且也提示,在细胞生长和分化的调节网络中,维生素 A 扮演了一个重要的角色。

3 维生素 A 的合成及其应用前景

维生素 A 对于许多癌症患者来说,是一种很有希望的治疗药物。但是,维生素 A 的毒性及副作用限制了它的广泛使用,最常见的是角膜炎、瘙痒症、头晕、面部皮肤炎等。维生素 A 的毒性是由于不同的维生素 A 受体没有被选择性地激活而引起的,目前已合成一系列新的维生素 A 及其衍生物:RAR 受体选择性视黄素和 RXR 受体选择性视黄素。这些维生素 A 提供了一个较为严格的生理应答范围,从而选

择性地激活 RAR/RXR 或 RXR/RXR 等不同的应答途径。

临床治疗发现,维生素 A 对于肿瘤前期患者效果显著,但对于肿瘤后期患者效果不显著,甚至无作用,这些现象在乳腺癌、肺癌、膀胱癌、皮肤癌、前列腺癌等均有出现,表明维生素 A 活性及其敏感性在肿瘤的发展过程中,特别是到后期可能丧失,由此极大地限制了维生素 A 的治疗范围。因此,开发、合成高效低毒的维生素 A 已是癌症患者的要求。最新研究表明,RAR 受体选择性视黄素能够有效地抑制依赖激素的乳腺癌细胞的生长,但对非依赖激素的乳腺癌细胞的生长则丧失抑制作用,而后者通常代表那些恶性程度更高、攻击性更强的晚期癌细胞,通过使用 RXR 受体选择性视黄素处理这些细胞,能够产生较有效的抑制作用,类似结果在肺癌细胞中也观察到。分析其原因,认为 RAR 或 RXR 受体选择性视黄素不仅能够诱导癌细胞中的 RAR β 受体高水平表达,而且能够诱导癌细胞的细胞凋亡,以及诱导癌细胞的逆转分化,由此使对维生素 A 产生抗性的癌细胞转变为对维生素 A 敏感的细胞。可以相信,随着对维生素 A 抗癌机理研究的深入,更新的、更有效的维生素 A 衍生物将问世。

血红蛋白中含铁分的验证实验

1 材料用具

鸡(或猪)血液、10%盐酸、亚铁氰化钾(黄血盐)溶液、坩埚、酒精灯(或电炉)、试管(2支)。

2 实验方法和步骤

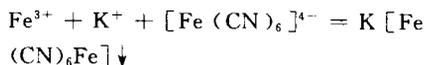
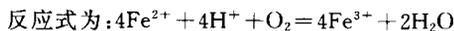
到一支洁净的试管,加入鸡(或猪)血液约 2ml 和 10%盐酸 2ml,振荡试管使之混合均匀,倒入坩埚内加热至水分蒸干。待干燥冷却后,取干燥粉末适量加入另一支洁净试管,再滴加 3~5 滴亚铁氰化钾溶液,振荡试管进行观察。

3 实验结果

当加入亚铁氰化钾 $K_4[Fe(CN)_6]$ 溶液后,血液-盐酸干燥混合物生成了蓝色物质 $K_3[Fe(CN)_6]$,说明血

红蛋白中含有铁分。其原理是:

血液中红细胞主要成分血红蛋白是 Fe^{2+} 的氧合物,若向血液中加入盐酸在加热条件下,血红蛋白分解使 Fe^{2+} 裸露出来,在盐酸造成的酸性条件下易被空气氧化成 Fe^{3+} , Fe^{3+} 与亚铁氰化钾反应生成普鲁士蓝 $K_3[Fe(CN)_6]$,呈现蓝色。



可将本实验作为健康教育的内容渗透到“生理卫生”课教学中。

燕 鸿(甘肃省正宁三中 745305)